

ACADÉMIE DE PARIS
UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER-ENFANTS-MALADES

Année 1974

N° 162

THÈSE

pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

LEBRUN Dominique, Claude, Marie-Joseph,

Né le 16 MAI 1945, à RENAZÉ (Mayenne)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE L'ULCÈRE AIGU DE RÉANIMATION.

(A propos de l'action préventive du Sulpiride).

Président : Mr. Maurice GRIVAUX, Professeur.

DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren
PARIS (6°)

1974

ACADÉMIE DE PARIS
UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER-ENFANTS-MALADES

Année 1974

N°

THÈSE

pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)
par

LEBRUN Dominique, Claude, Marie-Joseph,

Né le 16 MAI 1945, à RENAZÉ (Mayenne)

Présentée et soutenue publiquement le

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE L'ULCÈRE AIGU DE RÉANIMATION.
(A propos de l'action préventive du Sulpiride).**

Président : Mr. Maurice GRIVAUX, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6°)

1974

FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER-ENFANTS-MALADES

N°

Année 1974

THÈSE

pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)
par

LEBRUN Dominique, Claude, Marie-Joseph
(Né le 10 MAI 1942, à RENÉE (Mayenne))

Présentée et soutenue publiquement le



CONTRIBUTION À L'ÉTUDE

DE L'ŒDÈME AIGU DE RÉANIMATION

(A propos de l'action préventive du Sulfamide)

Président : M. Maurice GRIVAUX, Professeur

DUPUY TIEN - COPY

9, Rue Drouot
PARIS (9)

1974

A MES PARENTS,

En témoignage de ma reconnaissance infinie et de ma profonde affection pour leur dévouement incessant et leur grande bonté.

A MES FRÈRES ET A MA SŒUR,

Je ne saurais les séparer dans l'affection que j'ai pour eux.

A FABIEN, VINCENT, JULIEN,

Pour leur prouver tout l'amour que j'ai pour eux.

A TOUS LES MIENS.

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE,

Monsieur le Professeur M. GRIVAUX

Avec notre respectueuse reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous fait de bien vouloir accepter la présidence de cette thèse.

Nous ne saurions trop le remercier de nous avoir conseillé et guidé dans l'élaboration de ce travail.

A NOS MAÎTRES

- Monsieur le Professeur J. DI MATTEO
- Monsieur le Professeur J. MATHEY
- Monsieur le Professeur ALBEAUX-FERNET
- Monsieur le Professeur A. CORNET
- Monsieur le Professeur DESVIGNES

Nous avons beaucoup appris
de leur enseignement, lors
de nos stages hospitaliers.

A Monsieur le Docteur RABOURDIN

Avec lui, nos connaissances
en chirurgie ont progressé.

Qu'il trouve ici notre plus
vive gratitude.

A Monsieur le Docteur LÉGER

Pour le remercier de son
aide immense.

Qu'il nous permette de lui
adresser nos sincères remer-
ciements.

A TOUS NOS MAÎTRES

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE L'ULCÈRE AIGU DE RÉANIMATION

(A PROPOS DE L'ACTION PRÉVENTIVE DU SULPIRIDE)

A large, symmetrical, fractal-like pattern composed of asterisks. The pattern is centered and expands outwards, with a dense, branching structure that resembles a stylized tree or a complex geometric design. The asterisks are arranged in a way that creates a sense of depth and complexity, with many small branches and sub-branches. The overall shape is roughly triangular, with the widest part at the top and the narrowest at the bottom. The pattern is composed of many small asterisks, each of which is a simple eight-pointed star shape. The arrangement of these asterisks creates a larger, more complex shape that is both aesthetically pleasing and mathematically interesting. The pattern is a classic example of a fractal, which is a self-similar geometric shape that can be repeated at different scales. In this case, the pattern is composed of many small, identical units (asterisks) that are arranged in a way that creates a larger, more complex shape. This is a common technique in computer graphics and mathematics to create complex, self-similar structures. The pattern is also a good example of how simple rules can be used to create complex, beautiful designs. The arrangement of the asterisks follows a specific, repeating pattern that allows the overall shape to be both complex and predictable. This is a key characteristic of fractals, which are often used in computer graphics to create realistic, self-similar structures like mountains, clouds, and trees. The pattern in this image is a beautiful example of how simple rules can be used to create complex, beautiful designs.

P L A N

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE

ULCERE DE STRESS

- I - Définition
- II - Le stress
- III - Anatomie pathologique
- IV - Circonstances favorisantes
- V - Hypothèses physio-pathologiques
- VI - Diagnostic et traitement

DEUXIEME PARTIE

LE SULPIRIDE

TROISIEME PARTIE

OBSERVATIONS D'ULCERE DE STRESS

QUATRIEME PARTIE

A PROPOS DE 36 OBSERVATIONS DE MALADES TRAITES SYSTEMATIQUEMENT PAR LE SULPIRIDE. RESULTATS.

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

L'ulcère de stress se rencontre dans des circonstances bien particulières. Par ulcère de stress, nous entendons un ulcère aigu de la partie supérieure du tube digestif qui survient chez des sujets atteints de maladies aiguës, et indépendamment de toute lésion ulcéreuse gastro-duodénale préalable. Nous excluons, également, les atteintes secondaires à une thérapeutique dont on sait qu'elle est ulcérogène.

La plupart du temps, il s'agit de malades "agressés" au sens médical du terme ; c'est dire qu'on l'observe dans des tableaux cliniques bien définis. Tout d'abord, il y a les brûlés. On les rencontre, ensuite, au cours de maladies neurologiques très variées, traumatismes crâniens, abcès du cerveau, tumeurs cérébrales, enfin toute intervention neuro-chirurgicale. Un troisième groupe comprend des affections aiguës diverses, avec, dans tous les cas, un ou plusieurs des troubles suivants : choc, infection, insuffisance respiratoire aiguë, insuffisance rénale aiguë.

Les lésions rencontrées sont de deux types : des lésions ulcéro-hémorragiques (gastrite ulcéro-hémorragique, érosion muqueuse), des ulcères vrais gastriques essentiellement.

Les hypothèses qui permettent d'expliquer l'ulcère de stress sont variées ; nous tenterons d'en dégager l'essentiel.

Enfin, nous exposerons notre expérience par quelques observations recueillies dans un Service de

Réanimation médicale au recrutement large, tel qu'il se pratique dans le Service du Professeur GRIVAUX, à l'Hôpital Broussais. Nous montrerons, pour une période d'une année, quelques exemples d'ulcère de stress et, pendant ce même temps, nous essaierons de démontrer que la fréquence de ces lésions digestives peut être diminuée par une thérapeutique médicale.

¹
PREMIERE PARTIE

¹
ULCERE DE STRESS

I - DEFINITION

L'ulcère aigu ou ulcère de stress est une lésion allant de la gastrite hémorragique diffuse à la nécrose pariétale perforée, en passant par l'ulcère gastro-duodénal.

Les lésions sont réunies par quatre caractères :

- leur constitution brutale ;
- leur allure d'emblée grave ;
- leur évolution tranchée, soit fatale, soit complètement curable ;
- enfin, leur apparition dans les suites d'une agression qui ne touche pas forcément et uniquement l'estomac, mais affecte l'ensemble de l'organisme.

Les circonstances étiologiques au cours desquelles se produisent ces manifestations digestives aiguës sont très diverses ; elles ont pour dénominateur commun une lésion du système nerveux central. En milieu chirurgical, toutes les interventions de neuro-chirurgie.

On admet généralement que, en dehors de la neuro-chirurgie, cette complication grève surtout les suites de la chirurgie cardio-vasculaire et de la chirurgie thoracique, enfin toutes interventions particulièrement longues et choquantes.

En milieu médical, les affections neurologiques, les brûlures, les détresses respiratoires, l'insuffisance rénale aiguë, les comas.

II - LE STRESS

C'est la réponse à une agression quelconque déclenchant un ensemble de réactions physiologiques et métaboliques, parmi lesquelles les perturbations hypothalamo-hypophysaires sont largement prédominantes.

Il est observé, au cours du stress :

- une augmentation de l'acidité gastrique chlorhydrique, une altération de la résistance muqueuse de la paroi avec une diminution du renouvellement cellulaire gastrique ;

- parallèlement, il existe des perturbations vaso-motrices à l'origine d'infarctissements hémorragiques de la paroi et de nécrose ischémique ;

- souvent, les stigmates d'un choc hypovolémique ;

- une activation des systèmes fibrinolytiques ;

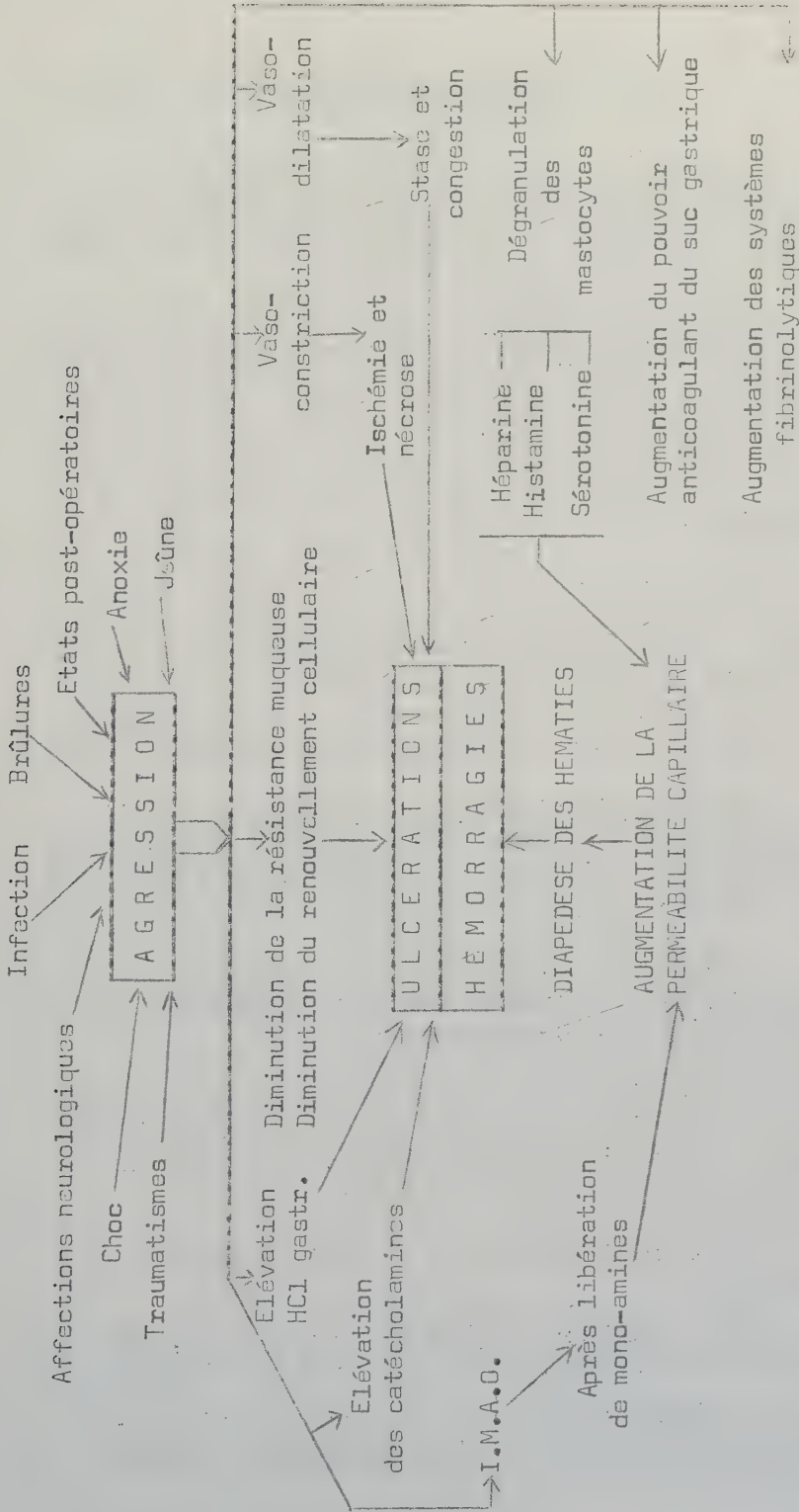
- une élévation du taux des catécholamines ;

- une inhibition de la mono-amine-oxydase ;

- et enfin, sur le plan local, une diminution de la teneur en histamine de la paroi gastrique.

Tous ces effets semblent suffisants pour provoquer des lésions gastro-duodénales.

Ci-contre, un tableau emprunté à J.C. PARIS, extrait de "Ulcères aigus - Physiopathologie et prophylaxie", paru dans Lille Médical, 1970.



III - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les lésions rencontrées sont de deux types : des lésions ulcéro-hémorragiques touchant plus particulièrement la muqueuse gastrique et des ulcères vrais plus souvent gastriques que duodénaux.

Les lésions ulcéro-hémorragiques, qu'il s'agisse de gastrites ulcéro-hémorragiques ou d'érosions muqueuses, déterminent une congestion intense, un aspect purpurique de la muqueuse. Macroscopiquement, l'atteinte est diffuse, les plis de la muqueuse sont épais, oedématisés ; enfin, il existe de nombreuses érosions et ulcérations.

Histologiquement, on trouve une nécrose superficielle effaçant les structures glandulaires. Les vaisseaux du chorion sont le siège d'une congestion intense entraînant des phénomènes d'extravasation. La muqueuse se creuse d'ulcérations plus ou moins profondes allant au contact de la musculature muqueuse.

Lorsqu'il s'agit d'ulcère gastrique, puisqu'il est plus fréquent dans cette localisation, l'aspect macroscopique réalisé est celui d'une nécrose pariétale profonde.

Le plus souvent, les ulcères sont multiples, confluents, et ils s'inscrivent dans le contexte d'une gastrite ulcéro-hémorragique.

Microscopiquement, il s'agit tantôt, et le plus souvent, d'érosions ne dépassant pas la muscularis mucosae, tantôt d'ulcérations entamant profondément la paroi et pouvant éroder les vaisseaux.

Ces ulcérations ont pour caractères communs fondamentaux :

- de réaliser l'aspect d'ulcères aigus, car elles ne s'accompagnent d'aucune trace de sclérose ;

- d'être associées à une forte réaction inflammatoire sous la forme d'une infiltration fibri-

noïde ou lymphoïde péri-ulcéreuse.

IV - CIRCONSTANCES PATHOLOGIQUES

Nous avons écrit précédemment que l'ulcère de stress ou ulcère aigu se rencontrait dans des circonstances étiologiques bien précises.

Voyons de plus près ces tableaux cliniques.

a) - Les interrelations entre système nerveux central et tractus digestif.

La date principale dans ces rapports reste 1932. En effet, CUSHING expose, à Toronto, onze observations de tumeurs cérébrales avec complications digestives, en insistant sur le rôle de la neuro-chirurgie dans le déclenchement de ces accidents.

Mais en fait, la première publication à ce sujet remonte à 1813, avec JAGER, SCHIFF ; en 1845, ensuite, BROWN-SEQUART et EPSTEIN observent la survenue de suffusion hémorragique après lésion du thalamus.

ROKITANSKY, en 1849, insiste sur le rôle du système nerveux dans l'ulcérogenèse.

HART, en 1918, insiste sur la fréquence des complications digestives au cours de l'évolution des tumeurs cérébrales opérées ou non.

De nombreux travaux se sont intéressés à ce sujet ; parmi ceux-ci, il faut citer la thèse de HILLEMAND, en 1955.

La littérature comporte de nombreuses statistiques de lésions digestives consécutives à la neuro-chirurgie.

Pour certains, la fréquence est rare, aux alen-

tours d'un pour cent (PERTUISET, FELT, BISCHOFF).

Pour MAC DONALD, elle représente 2,79 pour cent, pourcentage voisin de la chirurgie générale : 3,24 pour cent.

DAVIS, WETZEL et DAVIS notent que la proportion est de 2,5 pour cent sur 129 interventions cérébrales, contre 0,7 pour cent sur 7.000 opérés généraux.

Enfin, DALGAARD observe un pourcentage de 2,3 pour cent pour 1.007 interventions neuro-chirurgicales, contre une fréquence de 4,8 pour cent sur 4.317 autopsies générales.

Il a été remarqué que les lésions qui donnent le plus de complications digestives après chirurgie sont localisées essentiellement suivant un axe médian qui suivrait les voies neuro-végétatives à destinée digestive.

Cet axe médian est le suivant :

- région pré-frontale et frontale interne,
- région du troisième ventricule,
- pédoncule et quatrième ventricule,
- moelle.

De plus, lorsque la tumeur n'est pas médiane, elle siège dans la région temporale qui lèse par compression la région du troisième ventricule.

b)- Ulcères aigus post-opératoires en chirurgie générale.

Fréquence :

Etudes anatomiques sans préjuger la cause du décès :

FLETCHER et HARKINS	1,79	pour cent	sur	4.102	autopsies
DALGAARD	4,8	"	"	"	4.317

MEARS	3,2	pour cent	sur 1.000 autopsies
GORDON et MANNING	2,75	" " "	22.956 "

Pour les études cliniques, le pourcentage varie de 0,06 pour cent, pour FOGELMANN et GARVEY, en chirurgie générale, à 2,8 pour cent en chirurgie cardio-vasculaire dans le travail de KONRAD.

Les accidents digestifs survenant au cours des trois semaines qui suivent l'intervention, avec une fréquence plus accrue dans les dix premiers jours.

c)- Ulcère de stress et réanimation respiratoire.

L'ulcère de stress se rencontre plus volontiers lorsque l'insuffisance respiratoire est brutale et comporte une tendance au collapsus cardio-vasculaire.

Parmi les détresses respiratoires, ce sont surtout les poussées de décompensation de l'insuffisance respiratoire chronique qui comportent des complications digestives. Le collapsus cardio-vasculaire initial est fréquent, de même que la défaillance cardiaque droite et les troubles neurologiques.

Il existe fréquemment un syndrome d'hypoxie-hypercapnie avec acidose respiratoire plus ou moins compensée.

Le rôle de l'hypoxie-hypercapnie apparaît incontestable.

SADOUL a démontré que l'hypercapnie, en l'occurrence l'hypercboxie, d'une durée de 24 à 48 heures chez le rat, est capable de provoquer des lésions gastriques qui consistent en une congestion de la muqueuse, des ectasies des capillaires et même une rupture de ces ectasies susceptibles d'expliquer les hémorragies qui peuvent ainsi être secondaires, non pas à la seule diapédèse classique, mais à des effractions.

d)- Insuffisances rénales graves.

La fréquence varie suivant les auteurs, allant de 4 pour cent (RICHEL) à 40 pour cent (BLUEMLE).

Parmi les facteurs favorisants :

- rôle de l'agression au sens large,
- rôle des troubles de la coagulation,
- rôle de la rétention azotée.

Le choc et sa gravité paraissent des facteurs déterminants. Ces manifestations sont révélées ou majorées par les troubles de la coagulation, induite par le choc, la réanimation, l'hémodialyse et par la rétention azotée.

e)- L'ulcère de CURLING des brûlés présente également des analogies. Il prédomine au niveau du duodénum, mais peut également se retrouver au niveau de l'estomac. La muqueuse est alors congestive, les ulcérations sont nécrotiques avec de petits bouchons fibrino-cruoriques. On peut se demander si le choc n'intervient pas par l'intermédiaire de lésions du système nerveux central.

V - HYPOTHESES PHYSIO-PATHOLOGIQUES

Il existe une corrélation étroite entre lésions gastro-duodénales (ulcère de stress) et système nerveux central.

Rappel bref sur l'anatomie du système neuro-végétatif du tube digestif. Il comprend :

- le sympathique, inhibiteur de la motricité et de la sécrétion, vaso-constricteur : il naît de la colonne intermedio-externe de la moelle, entre C8 et L2 ;

- le parasympathique, à effet inverse, constitué par le noyau d'origine bulbaire et le parasympathique pelvien situé entre S2 et S3. L'origine bulbaire se fait dans le noyau ambigu pour les fibres somato-motrices, et dans le noyau dorsal du vague moteur.

L'ensemble est contrôlé par des centres diencéphaliques et corticaux.

Les centres diencéphaliques sont situés au niveau de l'hypothalamus ; le segment postérieur est sympathique et le segment antérieur est parasympathique. L'ensemble est relié au bulbe par la formation réticulée latérale et des fibres mésencéphalopontiques cheminant dans la substance grise péri-opéductale.

Les centres corticaux sont situés dans l'aire prémotrice, sur la surface orbitaire du lobe frontal et dans le gyrus cingulaire (aires 23 et 24).

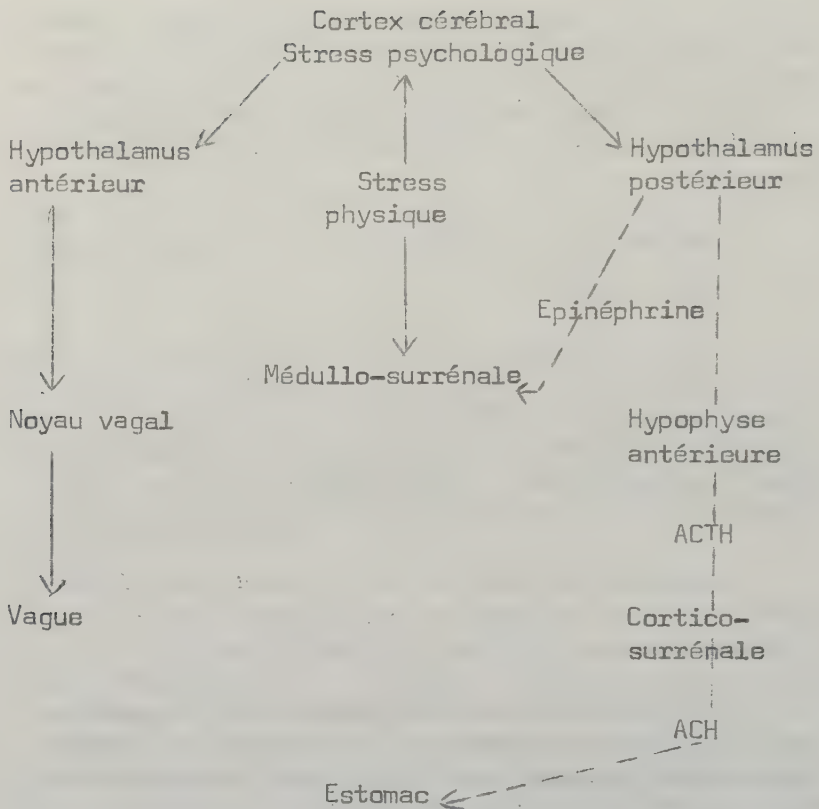
Des fibres afférentes viennent de l'hypothalamus ; les fibres efférentes sont multiples, fibres cortico-striées, cortico-thalamiques, cortico-hypothalamiques, cortico-bulbo-spinales.

Deux voies de conduction : une nerveuse pure, par le vague ; l'autre, neuro-hormonale, par la surrénale. Ces deux voies permettent de comprendre les hypothèses avancées : le syndrome de Reilly et le syndrome de choc de Selye.

= Théorie de REILLY :

L'irritation du sympathique détermine une série de phénomènes qui sont les mêmes, quel que soit le siège des organes :

- vasodilatation capillaire;
- ectasie veineuse,
- oedème interstitiel.



D'après FRENCH et PORTER

A un degré de plus, phénomène d'érythro-diapédèse et hémorragie diffuse qui aboutissent à l'infarctissement ou la nécrose de l'organe intéressé.

= Le syndrome de choc de SELYE :

Le stress physique, voire psychique, détermine un déséquilibre d'encéphalique ou cortical qui déclenche les phénomènes viscéraux par la voie neuro-hormonale et par l'intermédiaire de la médullo-surrénale.

Au niveau des centres, la lésion peut agir de façon différente et sur un point quelconque du circuit ; il peut s'agir, soit d'une inhibition d'un centre avec libération de l'antagoniste, soit d'une excitation directe par irritation.

Pour FRENCH et PORTER, la stimulation de l'hypothalamus postérieur (sympathique) détermine l'ulcère, alors que la stimulation de l'hypothalamus antérieur (parasymphatique) déclenche des hémorragies.

Le mécanisme, enfin, peut être cortical ; la destruction des centres supradioncéphaliques modérateurs libère le parasymphatique et fait apparaître les lésions (WATSON et NETSKY).

Le mécanisme au niveau de la paroi gastrique est, lui aussi, discuté.

Pour DOIG, il s'agit d'un facteur vasculaire pur : dilatation et stase des vaisseaux par perturbations vaso-motrices.

CUSHING pensait qu'il pouvait s'agir d'une compression des artères et des veines par contractions spasmodiques de la musculature.

Pour BARLOW, il s'agit de phénomènes de shunts artério-veineux avec ischémie secondaire.

Quant au facteur sécrétoire, pour certains il y a augmentation du pH, pour d'autres diminution ou pas d'action. Un seul fait est certain : c'est la chute du flux sanguin par stimulation de l'hypothalamus postérieur. Cette chute entraîne une augmentation de la fragilité pariétale.

Enfin, signalons l'hypothèse de RASANEN, qui introduit un intermédiaire supplémentaire : le mastocyte.

RASANEN constate l'apparition d'une dégranulation des mastocytes chaque fois qu'il provoque expérimentalement des hémorragies par stress ou stimula-

tion hormonale. Cette dégranulation correspond à une libération d'héparine, d'histamine et de sérotonine, provoquant le trouble vasculaire (augmentation de la perméabilité capillaire, diapédèse des hématies).

Voilà pour les hypothèses physiopathologiques ; il nous reste à voir comment le diagnostic d'ulcère de stress est fait et, à partir du diagnostic, quel est ou quels sont les traitements possibles.

VI - DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

La plupart du temps, le diagnostic de lésions gastro-duodénales en rapport avec le stress est un diagnostic anatomique, les manifestations cliniques étant absentes. Les modes d'expression clinique permettent de porter le diagnostic d'ulcère aigu étant l'hémorragie digestive, qu'il s'agisse d'hématémèse ou de méloena ou de l'association des deux, et aussi de la perforation.

Les faits qui permettent de penser que les ulcères aigus de stress sont plus fréquents que ne le laisse supposer la clinique sont les suivants :

RAPIN M. et MIGNON F., explorant systématiquement par fibroscopie certains malades particulièrement exposés au développement des ulcères de stress, ont observé, presque toujours, des modifications morphologiques de la muqueuse gastro-duodénale en l'absence de toute traduction clinique.

Ces deux auteurs, pratiquant une endoscopie (fibroscopie) dans les vingt-quatre heures qui suivent le choc, constatent à tout coup des lésions plus gastriques que duodénales qui siègent au sein d'une muqueuse très modifiée dans son aspect, modification de la couleur de la muqueuse, marbrée, pâle ou congestive. Au sein des marbrures, ulcérations paraissant superficielles, limitées, mais qui parfois confluent

pour former des ulcérations plus étendues. On imagine alors que, si ces ulcérations persistent, s'étendent et/ou se creusent plus en profondeur, elles puissent aboutir à une hémorragie ou à une perforation.

Nous voyons donc que le diagnostic est essentiellement clinique, la radiologie étant pratiquement impossible, en raison de l'état du malade, qui est souvent intubé ; par contre, la fibroscopie semble être le moyen de faire un diagnostic sûr, permettant de voir la lésion. Certains auteurs utilisent l'artériographie ; là aussi, c'est un acte difficile à réaliser chez de tels malades.

Une fois le diagnostic posé, quels sont les moyens thérapeutiques ?

Tout d'abord, bien entendu, il y a le traitement médical qui consiste à lutter contre le choc, l'infection, l'insuffisance respiratoire, rénale, c'est-à-dire les transfusions compensatrices, l'antibiothérapie, la respiration assistée, les séances de dialyses péritonéales ou de reins artificiels.

Ensuite, le traitement chirurgical pourra être possible. Trois types d'interventions peuvent être utilisées :

- La suture simple :

Elle ne peut être retenue, car elle est dans la quasi-totalité des cas suivie d'une récurrence hémorragique à court terme nécessitant une réintervention toujours aléatoire chez de tels malades.

- La gastrectomie :

Elle est nécessaire lorsqu'il existe un volumineux ulcère gastrique ; elle demeure exceptionnelle dans l'immense majorité des cas. En effet, il s'agit d'une intervention longue, difficile, illogique, si

elle n'est pas associée à une vagotomie, puisqu'elle ne tient aucun compte de la pathogénie de ces ulcères aigus, et qu'elle risque d'être inefficace sur les lésions du deuxième duodénum ; elle peut laisser en place sur le moignon gastrique une lésion résiduelle ; enfin, elle est inutilement mutilante, puisque, passé l'accident aigu, la lésion ulcéreuse guérit sans séquelles.

- La vagotomie :

Associée à la suture et à une intervention de vidange gastrique, pyloroplastie le plus souvent, gastro-entérostomie parfois, elle présente le maximum d'avantages. D'autant qu'il s'agit d'une intervention plus rapide que la gastrectomie, dont la mortalité opératoire est moins importante.

En fait, il semble qu'un traitement préventif systématique des malades exposés au stress serait la meilleure garantie. Il semble que cette prévention puisse être réalisée par le Sulpiride, étant bien entendu que la chirurgie est toujours nécessaire lorsque des signes d'hémorragies digestives importantes surviennent.

DEUXIÈME PARTIE

LE SULPIRIDE

CHIMIE

Dans le titre de notre ouvrage, nous avons écrit : "Prévention des ulcères de stress par le Sulpiride".

Quelle est cette substance ?

Quels sont ses propriétés et son ou ses modes d'action ?

Le Sulpiride est un psychotrope d'un type original.

Chimiquement, il s'agit du :

N - (éthyl - 1-pyrrolidinyl - 2) méthyl méthoxy -
2 sulfamoyl - 5 benzamide.

Son poids moléculaire est de 341.

Le mode d'action du Sulpiride, tel qu'il se dégage des travaux expérimentaux, tendait à faire de cette molécule la première thérapeutique étiologique des lésions aiguës gastro-duodénales d'origine centrale.

Nous allons résumer les différents travaux consacrés aux effets du Sulpiride sur les ulcères de stress.

a) - OKABE S. et coll., étudiant l'effet du Sulpiride sur les ulcères gastriques provoqués expérimentalement, obtient les résultats suivants :

- Ulcère de Shay : le Sulpiride à 50 mg/kg réduit de 40 % l'index d'ulcère, sans modifier la

sécrétion chlorhydrique.

- Ulcère de stress, à 100 mg/kg, protection de 33 %.

- Ulcère à l'acide acétique, à 40 mg/kg, protection de 39,8 %.

En conclusion, le Sulpiride augmenterait la résistance de la muqueuse en accélérant la circulation sanguine.

b)- Le Sulpiride (15, 30 et 60 mg/kg, S. C.), chez le rat, entraîne une protection très importante et hautement significative des phénomènes généraux et des lésions gastriques provoquées par l'injection intra-péritonéale de polymyxine B (1,5 mg/kg).

Il y a une baisse de la mortalité, une atténuation des lésions hémorragiques et vaso-motrices de la partie glandulaire de l'estomac provoquées par la polymyxine B. Cet antibiotique agit comme un histamino-libérateur. Il est probable que des phénomènes plus complexes, faisant intervenir des médiateurs endogènes et des perturbations métaboliques au niveau de l'hypothalamus, sont en jeu, puisque le Sulpiride ne possède aucun pouvoir anti-histaminique. Cette expérimentation confirme l'action des neuroleptiques majeurs sur les lésions gastriques d'origine centrale (BEL A. et coll.).

c)- LA BARRE J., étudiant les propriétés anti-ulcéreuses gastriques et excito-motrices du Sulpiride sur l'ulcère de Shay chez le rat, l'ulcère par électrisation intermittente toujours chez le rat, conclut que l'action anti-ulcéreuse du Sulpiride diffère de celle des barbituriques et des sédatifs ; elle se rapprocherait plutôt de celle des thymo-analeptiques.

d)- LARENGH et CATHALA B., étudiant l'effet du Sulpiride chez des malades en état de détresse

respiratoire, Sulpiride à la dose de 300 mg I.M. par jour, aboutit aux résultats suivants pour 52 malades :

- 44 traitements préventifs : aucune hémorragie digestive, aucun syndrome douloureux épigastrique ;

- Traitement curatif : contrôle des hémorragies digestives dans 5 cas sur 6.

En comparant les lésions gastriques majeures à l'autopsie de 20 malades décédés par rapport à 77 malades non traités, ces deux auteurs retrouvent 15 % de lésions (3 sur 20) chez les traités, contre 44 % (33 sur 77) chez les témoins.

e)- Dans un travail portant sur le traitement par le Sulpiride des hémorragies digestives observées en milieu neuro-chirurgical, LECUIRE J. et coll. constatent les résultats suivants :

- 41 malades traités à titre curatif de lésions hémorragiques gastriques survenues dans la période post-opératoire d'affections neuro-chirurgicales traumatiques, vasculaires, dégénératives ou tumorales.

- 9 malades traités à titre préventif : Sulpiride : 400 - 600 mg/jour I.M. dès la découverte de l'hémorragie ou à doses moindres (200 - 400 mg/jour), durant les 4-6 jours post-opératoires.

Résultats :

- 35 excellents : disparition complète de l'hémorragie en 36 heures ;

- 4 satisfaisants, mais peu durables ;

- 2 décès ;

- aucune hémorragie digestive chez les 9 malades traités préventivement.

En conclusion, il est indiscutable que le Sulpiride protège l'estomac des réactions vaso-motrices déclenchées par une agression centrale. Il est possible d'invoquer pour la formation de ces lésions la libération d'histamine, de sérotonine et de bradykinine.

Cependant, il faut insister sur le fait que le Sulpiride n'est pas un antagoniste de ces substances endogènes et n'a aucun effet sur le système nerveux autonome, alors que son action est certaine sur les centres supérieurs et notamment sur les noyaux hypothalamiques, points de départ des réactions humorales qui vont aboutir aux lésions gastriques.

L'action protectrice exercée par le Sulpiride vis-à-vis des réactions vaso-motrices déclenchées par le stress au niveau de la muqueuse gastrique est la résultante de l'effet de ce composé sur l'hypothalamus (GUITTON M.).

TROISIEME PARTIE

OBSERVATIONS D'ULCÈRE[?] DE STRESS

Pendant une période d'une année, soit du 1er Février 1972 au 31 Janvier 1973, il nous a été donné d'observer, dans le Service de Réanimation médicale de l'Hôpital Broussais à Paris (Service du Professeur GRIVAUX), treize cas d'ulcère de stress.

L'étiologie a pu être affirmée pour onze cas sur des constatations nécropsiques et, dans deux observations, il s'agit de reconnaissance chirurgicale.

I - Les observations se répartissent ainsi :

Dix fois, il s'agissait de sujets masculins, et dans trois cas nous étions en présence de femmes. Dans une étude précédente du Pr. GRIVAUX et coll. s'étendant sur deux années, pour 16 observations il a été retrouvé 10 femmes et 6 hommes.

Si l'on prend une étude de RAPIN M. et GOULON M., on trouve, cette fois-ci, une prédominance masculine. Il est donc difficile d'affirmer qu'il existe une notion de terrain, en ce qui concerne l'ulcère de stress.

L'âge des patients varie de 39 à 74 ans, avec une moyenne aux environs de 61 ans.

II - Ces malades étaient hospitalisés pour des raisons diverses.

Mais, pour trois d'entre eux, nous retrouvons une affection neurologique :

- un état de mal épileptique chez une malade présentant un myélome plasmocytaire ;

- une méningite purulente ;

- un coma chez un insuffisant respiratoire.

Pour les autres observations, la pathologie est plus variée, puisque nous trouvons :

- un choc bactérien ;

- trois infarctus du myocarde ;

- une insuffisance coronarienne ;

- un carcinome épidermoïde des bronches ;

- une poussée d'insuffisance respiratoire chez un insuffisant respiratoire chronique ;

- une insuffisance aortique ;

- une pneumopathie chez une cirrhotique ;

- une résection du grêle.

Il s'agit donc, pour ces dix cas, d'une pathologie toujours grave, sinon maligne.

III - Parmi tous ces malades, il faut tenir compte de l'existence ou non de facteurs iatrogènes (corticoïdes, anticoagulants, dérivés de la résérpine, acide acétyl-acétique, phénylbutazone).

Dans huit observations, un facteur iatrogène est retrouvé ; il s'agit exclusivement de corticoïdes (3 cas) et d'anticoagulants (4 cas), et de l'association de ces deux facteurs dans une observation.

Dans ce cas, comme dans deux des trois observations où nous retrouvons les corticoïdes, ils étaient administrés à titre de thérapeutique antichoc.

Dans l'autre observation, nous étions en pré-

sence d'une corticothérapie au long cours.

En ce qui concerne les malades sous anticoagulant, que ce soit de l'héparine ou des antivitamines K, dans tous les cas il n'existait pas de surdosage.

Pour les cinq autres malades, il ne fut pas retrouvé de facteurs thérapeutiques favorisants.

IV - Parmi les 13 malades, 10 furent ventilés, et parmi ceux-là quatre fois il fut procédé à une trachéotomie.

V - Un syndrome de choc, traduisant une insuffisance circulatoire aiguë, fut retrouvé dans dix cas sur les treize et, parmi ces dix cas, sept fois il s'agissait d'un état de choc sévère.

VI - L'expression clinique de ces ulcères de stress consiste, presque exclusivement, en hémorragies digestives pour trois malades (un meloena et deux fois l'association hématoméso-meloena).

Dans une observation, le diagnostic fut radiologique : constatation d'un pneumopéritoine consécutif à un syndrome clinique de péritonite diffuse.

Enfin, dans les neuf autres observations, il n'y avait pas de signes cliniques permettant de penser à une affection aiguë gastro-duodénale. Ces découvertes furent essentiellement nécropsiques.

VII - En ce qui concerne la mise en route d'un traitement médical, il fut tenté dans six cas.

Ce traitement a consisté en la prescription de

SULPIRIDE : ampoules dosées à 100 mg.

Dans une observation, le traitement fut institué après la survenue d'hémorragies digestives, le malade n'ayant reçu au total que cinq ampoules.

Dans les autres observations, un des malades reçut six ampoules par 24 heures par voie intra-musculaire, un autre quatre ampoules par jour ; dans une observation, la voie d'administration fut intra-veineuse, avec 200 mg toutes les 8 heures pendant quatre jours. Enfin, pour les deux dernières observations, les malades reçurent au total, l'un 25 ampoules, l'autre 67. Seul dans ces deux cas, l'on peut parler d'un traitement préventif. Encore faut-il préciser que, dans ces deux observations, les tableaux cliniques étaient impressionnants.

Le premier malade présentait une anurie ayant nécessité une néphrostomie et des troubles respiratoires en rapport avec un carcinome épidermoïde des bronches ; il présentait également un syndrome de choc, un syndrome d'hypoxie-hypercapnie ayant nécessité une ventilation assistée avec intubation, puis trachéotomie, et à cinq reprises il présenta un meloena.

Le deuxième malade fut hospitalisé pour une douleur constrictive rétro-sternale ; il présenta ensuite un syndrome hémorragique diffus, une septicémie à Gram négatif (*Klebsiella*) ; il développa ensuite une insuffisance rénale aiguë nécessitant six séances d'hémodialyse.

Ces deux malades présentaient donc beaucoup de manifestations pouvant expliquer la survenue d'un ulcère de stress.

VIII - Une thérapeutique chirurgicale
fut possible dans deux observations. Elle fut entreprise parce qu'il existait des signes cliniques orientant vers une affection digestive.

Dans la première observation, syndrome clinique de péritonite, avec pneumopéritoine sur les clichés d'abdomen sans préparation. A l'intervention, perforation d'un ulcère siégeant sur le deuxième duodénum ; la technique chirurgicale a consisté en une suture simple de la lésion.

Dans le deuxième cas clinique, la symptomatologie était celle d'hémorragies digestives, de méloena et d'hématémèse, puis, à nouveau, méloena important. L'intervention chirurgicale révéla deux ulcérations de la face interne du deuxième duodénum. Il fut pratiqué une pyloroplastie et une suture en X de l'ulcère principal.

Deux jours après l'intervention, réapparition d'un méloena qui se reproduira les deux jours suivants ; nouvelle intervention ; cette fois-ci, vagotomie sélective complète, vague droit tronculaire.

Pour les onze autres malades, pas d'intervention chirurgicale, en raison de l'absence de symptôme orientant vers une lésion gastro-duodénale. Les découvertes furent donc anatomiques.

IX - L'évolution des treize malades fut toujours fatale, allant de quelques heures à plusieurs jours sans dépasser une dizaine de jours.

X - La vérification anatomique a été possible onze fois et, dans les deux autres cas, elle fut chirurgicale, comme nous l'avons vu précédemment.

Les lésions anatomiques furent les suivantes :

- ulcère unique duodéal : 2 fois ;
- ulcères multiples de l'estomac, avec localisation à l'oesophage : 1 fois ;
- ulcères multiples gastriques : 5 cas ;

- ulcérations de l'oesophage : 1 cas ;
- ulcères multiples duodénaux : 2 cas ;
- nécrose cardio-tubérositaire : 2 cas.

Il s'agissait donc d'observations où le diagnostic d'ulcère de stress a été posé par reconnaissance anatomique, soit chirurgicale, soit par autopsie.

Pendant ce même laps de temps, une série de malades ont été mis systématiquement à un traitement par le Sulpiride. Voyons les résultats.

QUATRIÈME PARTIE

A PROPOS DE 36 OBSERVATIONS DE MALADES
TRAITES SYSTEMATIQUEMENT PAR LE SULPIRIDE.

RESULTATS.

Pendant la période allant du 1er Février 1972 au 31 Janvier 1973, dans le Service de Réanimation médicale du Professeur GRIVAUX, trente-six malades ont bénéficié d'une thérapeutique par le Sulpiride.

En effet, chez ces patients, la pathologie développée, les circonstances cliniques étaient telles qu'ils pouvaient tous développer un ulcère de stress. Une thérapeutique préventive fut donc instituée.

I - Le matériel d'étude.

Les trente-six observations se répartissent ainsi : 22 sujets masculins pour 14 femmes, la moyenne d'âge se situant aux alentours de 67 ans, avec des âges extrêmes de 37 ans et de 94 ans.

II - La pathologie responsable.

Elle est variable, mais il s'agit toujours d'une pathologie sévère.

13 malades présentaient une affection neurologique. Ils se répartissent ainsi :

- 10 malades dans le coma, aux stades II ou III, d'origines variées (tentative d'autolyse, coma hypothermique, coma hypercapnique secondaire à une métastase cérébrale d'un cancer de l'oesophage) ;
- 1 méningite purulente ;
- 1 hémiplégie ;

- 1 malade présentant des troubles de la conscience, porteur d'une leucémie lymphoïde chronique.

14 fois, il s'agissait de malades présentant une insuffisance respiratoire ou cardiaque.

7 malades étaient en réanimation post-opératoire :

- 6 interventions sur l'abdomen (5 "digestifs", 1 "vasculaire") ;
- 1 ostéosynthèse (fémur).

1 choc bactérien.

1 insuffisance surrénalienne d'origine iatrogène.

III - En dehors du stress tel que nous l'avons défini, existait-il des facteurs iatrogènes pouvant être à l'origine d'ulcérations gastro-duodénales ?

Ces facteurs iatrogènes le plus souvent incriminés sont :

- les corticoïdes,
- les anticoagulants,
- la réserpine,
- l'acide acétyl-acétique,
- la phénylbutazone,
- et des anti-inflammatoires non hormonaux, comme l'indométhacine et l'acide néflumique.

D'une manière objective, nous retrouvons dans 7 observations un facteur iatrogène, et pour ces malades il s'agit soit de corticoïdes, soit d'anticoagulants.

IV - Le choc, c'est-à-dire l'insuffisance circulatoire aiguë, se retrouve dans un grand nombre de cas, et l'on sait que cette insuffisance circulatoire est un facteur important du stress.

Dans 20 observations, il existe un syndrome de choc, et 17 fois ce choc est important, avec un collapsus cardio-vasculaire impressionnant.

V - La ventilation assistée a été instituée dans 31 cas (ventilation par M.M.S., quelquefois Engström). Il s'agit d'un facteur important ; en effet, si le fait de mettre un malade sous machine, voire de le trachéotomiser, peut être un geste particulièrement stressant, les bénéfices sont par contre inestimables. En effet, la mise sous machine permet de lutter contre ce qu'il est convenu d'appeler le syndrome hypoxie-hypercapnie, et nous savons ce qu'il faut en retenir.

Donc, 31 malades sur 36 furent mis sous machine, la durée d'intubation variant de quelques heures à douze jours, la moyenne se situant aux alentours de cinq-six jours.

Neuf fois, il fut procédé à une trachéotomie.

VI - Nous avons annoncé qu'une thérapeutique préventive fut instituée chez 36 malades. Parmi ceux-là, certains ont, malgré tout, présenté des manifestations cliniques évoquant une ou des lésions gastro-duodénales.

Trois fois, ce fut un meloena.

Deux fois, l'association hématémèse - meloena.

Dans un cas, meloena associé à la présence de sang dans l'estomac, attestée par l'aspiration gastrique.

Enfin, chez un malade, un syndrome péritonéal avec pneumopéritoine à la radiologie.

Quant aux autres malades, ils n'ont jamais présenté de manifestations d'hémorragie digestive, aucune symptomatologie ne pouvant évoquer un ulcère de stress.

VII - La thérapeutique médicale instituée préventivement constituait en l'administration de Sulpiride.

La voie d'administration fut essentiellement veineuse, puisqu'on la retrouve pour les 36 malades ; chez deux d'entre eux, une administration orale a pris le relais de la voie parentérale.

Le produit se présente en ampoule dosée à 100 mg de produit actif.

Les quantités injectées quotidiennement sont variables :

- 200 mg toutes les 8 heures, dans 14 observations, pour une durée variant de 2 à 20 jours ;
- 200 mg toutes les 6 heures, dans 13 observations, et ce pendant une durée allant de 2 à 22 jours ;
- 200 mg toutes les 4 heures, dans 7 observations, pendant 2 à 19 jours ;
- dans une observation, le malade a reçu 200 mg par jour pendant 2 jours ;
- enfin, dans une dernière observation, le malade reçoit 200 mg toutes les 6 heures pendant 2 jours, puis 200 mg toutes les 4 heures pendant 5 jours.

La durée de la posologie est variable, car elle est fonction de la durée de l'hospitalisation.

Seulement 6 malades présentèrent, malgré la thérapeutique, une hémorragie digestive, et un malade un syndrome péritonéal. Sur ces six-là, 2 furent opérés.

Pour le malade qui avait présenté un pneumopéritoine, la technique chirurgicale consista en une suture d'une perforation d'un ulcère de D2.

Un autre malade ayant fait un méloena et une hématoméso fut également opéré. Dans un premier temps, pyloroplastie et suture en X de l'ulcère principal, seconde intervention (reprise de l'hémorragie), vagotomie sélective cette fois-ci.

VIII - L'évolution de ces 36 malades fut fatale pour 23 d'entre eux; c'est dire si la pathologie incriminée était sévère au départ.

Les 13 autres purent sortir de l'hôpital après un séjour variable (3 à 31 jours).

IX - Treize malades sur les vingt-trois qui décédèrent furent autopsiés.

Quatre fois, des lésions d'ulcères aigus furent retrouvées.

Deux fois, il n'y avait qu'une gastrite hémorragique sans ulcération.

Enfin, sept fois l'autopsie ne révéla pas de lésions gastro-duodénales.

Ajoutons les deux malades qui furent opérés, et chez lesquels l'intervention retrouva les lésions; cela fait donc 8 malades ayant présenté un ulcère de stress.

Enfin, trois malades présentèrent une hémorra-

gie digestive, sans que l'on puisse avoir la certitude qu'il existait un ulcère ou des lésions permettant de porter le diagnostic d'ulcère de stress. Ces trois malades décédèrent, pour d'autres raisons d'ailleurs.

Voilà dégagé l'essentiel de ces trente-six observations.

CONCLUSIONS

=====

De l'étude précédente, nous tirerons les conclusions suivantes.

La prescription, dans un but préventif, de Sulpiride, chez des malades exposés au stress, peut être considérée comme bénéfique.

En effet, sur les 36 observations où une thérapeutique médicale fut systématiquement instituée, 8 malades présentèrent des lésions gastro-duodénales permettant de poser le diagnostic d'ulcère de stress. Pour les 28 autres malades, nous avons vu que 3 présentèrent une hémorragie digestive. Peut-on, à leur propos, parler d'ulcère de stress ? Tout ce que nous savons, c'est qu'ils décédèrent pour des raisons sans rapport avec une affection gastro-duodénale. La vérification anatomique ne fut pas possible. Nous savons aussi que les lésions rencontrées dans les ulcères aigus sont réversibles (RAPIN). Même en comptant ces trois malades, cela représente 30 % de lésions digestives.

Il reste donc 70 %, soit 25 malades, pour lesquels il est logique de penser que la thérapeutique a été efficace, puisque aucune complication gastro-duodénale n'est venue hâter l'évolution.

Cette thérapeutique est efficace, à condition de l'instituer à titre préventif chez des malades exposés au stress, et nous savons quels sont ces malades.

Même lorsque cette thérapeutique est mise en route lors de l'apparition de l'hémorragie, une statistique portant sur 49 cas (DUREUX J.B., KIFFER B., LARENG, CATHALA, LECUIRE et coll., ROCHET) montre que l'hémorragie est complètement jugulée ou très notablement réduite chez 40 malades, soit 81 % de résultats.

D'autre part, une vérification anatomique de l'estomac, pratiquée chez 20 sujets traités par le Sulpiride et ensuite décédés des suites de l'affection causale, comparée aux constatations anatomiques effectuées chez 77 patients n'ayant pas reçu de Sulpiride (LARENG L., CATHALA B.), a donné les résultats suivants :

	Absence de lésions	Lésions mineures	Lésions majeures
Sulpiride à titre curatif	20 %	40 %	40 %
Sulpiride à titre préventif	80 %	13 %	7 %
Témoins non traités .	47 %	10 %	43 %

Donc, intérêt du Sulpiride, surtout à titre préventif.

Quelles doses donner pour être efficace ? Il est difficile de répondre. Mais il semble qu'une dose de 200 mg toutes les six heures représente une bonne posologie. C'est du moins la conclusion que nous pouvons tirer de l'étude précédente.

L'idéal serait de faire le diagnostic avant l'apparition des manifestations cliniques (hématémèse, méloena, syndrome péritonéal).

Nous avons dit ce que nous pensions de la radiologie ; certains auteurs ont préconisé l'artériographie. Mais il semble qu'un examen soit surtout utile. Il s'agit de la fibroscopie. C'est un bon moyen de diagnostic. En effet, cet examen n'est pas trop compliqué à réaliser, même chez un malade intubé. C'est surtout un examen qui permet de voir directement les lésions, d'autant que des modifications de la muqueuse gastrique précèdent les lésions d'ulcères.

Existe-t-il d'autres traitements, en dehors du Sulpiride ? Oui. Il existe deux méthodes thérapeutiques à titre curatif.

a)- L'infiltration splanchnique ou la rachianesthésie. Elle a permis d'obtenir des succès spectaculaires sur des lésions ulcérées superficielles ou des lésions de gastrite.

b)- La réfrigération gastrique. Elle présente de gros inconvénients qui ne compensent pas les avantages que l'on peut en tirer :

- difficile à mettre en oeuvre,
- efficace seulement sur les lésions creusantes ulcérant un gros vaisseau,
- risque de fistule.

L'intervention chirurgicale s'impose lorsque le saignement est important, difficilement contrôlé, mal compensé.

Quelle technique employer ? Les statistiques divergent.

En fait, le chirurgien est seul juge devant la constatation des lésions anatomiques.

Insistons, encore une fois, sur l'utilité d'un traitement préventif pour les malades soumis au stress ; et le Sulpiride paraît être un traitement préventivement efficace, et utile, toujours chez les mêmes malades, de la fibroscopie.

Enfin, il faut préciser qu'en aucun cas l'étude précédente ne saurait être interprétée d'une manière statistique.

En effet, une étude statistique répond à des critères bien définis. L'étude doit être menée de façon très rigoureuse, ce qui n'est pas le cas ici.

Nous avons constaté que les lésions gastro-duodénales, chez les malades soumis au stress, diminuaient de fréquence lorsqu'un traitement préventif par le Sulpiride était institué.

Il s'agit de constatations, de simples constatations cliniques.

..... VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

R. MALLET

Le Doyen de la Faculté de Médecine
Necker - Enfants-Malades,

Pr. JEROME

..... Le Président de la thèse,

M. GRIVAUX

T A B L E A U I

NOM	SEXE	AGE	PATHOLOGIE	FACTEURS IATROGENES	CHOC	VENTILATION ARTIFICIELLE INTUBATION
LEB..	M	60	Coma stade IV	Antivit. K	++	4 j.
DRU..	M	71	Insuffisance respi- ratoire aiguë	-	-	2 j.
HUR..	M	48	Résection grêle	-	-	8 j.
LEX..	F	94	Infarctus mésenté- rique - Résection grêle	-	-	7 j.
LEM..	M	71	Choc bactérien	H.S.H.C. 900 mg	++	6 j.
LAU..	F	57	Coma avec décéré- bration	-	-	3 j.
LA M..	F	67	Insuffisance coro- narienne	Sintrom	+++	-
KIN..	F	39	Troubles respira- toires - Myélome	Corticoïdes	++	8 j.
BAR..	F	74	Insuffisance car- diaque globale	-	+++	-

T A B L E A U . . I (Suite)

NOM	TRACHEO.	SIGNES	SULPIRIDE en mg/24 h X Nbre j.	CHIRURGIE	RESUL- TAT	AUTOPSIE
LEB.	-	-	600 X 4	-	Décès 5 j.	Hémor.dig. sans ulcér., hémorr. cérébrale
DUR.	-	-	600 x 3	-	Sortie 3 j.	-
HUR.	3 j.	Méloena, sang ds aspira- tion gastr.	600 x 10	-	Décès 15 j.	-
LEX.	-	-	800 x 2 1200 x 5	-	Décès 7 j.	-
LEM.	1 j.	Péritonite	600 x 8	Suture Ulcère D2	Décès 5 j.	-
LAU.	-	-	600 X 2	-	Décès 5 j.	Pas de lé- sions G.D.
LAM.	-	-	800 x 14	-	Décès 32 j.	2 ulcères perforés 2 ulcères non perf.
KIN.	-	-	800 x 7	-	Décès 8 j.	Ulcères gastriques
BAR.	-	-	800 x 7	-	Sortie 12 j.	-

T A B L E A U II

NOM	SEXE	AGE	PATHOLOGIE	FACTEURS IATROGENES	CHOC	VENTILATION ARTIFICIELLE INTUBATION
CAH..	F	64	Insuffisance surrénale aiguë	Corticoïdes	-	4 j.
TRA..	M	64	Infarctus myocarde	Anticoagulant	++	6 j.
DEL..	M	75	Détresse respiratoire	-	+	-
CAV..	M	65	Problème respiratoire post-opérat.	-	-	3 j.
GAZ..	M	65	Insuffisance coronarienne	Héparine	-	-
LEV..	M	62	Coma après arrêt cardiaque	-	+	13 j.
DUT..	M	43	Coma stade II - Néo. oesophage	-	+	10 j.
CAS..	M	72	Post-opératoire Néo. pancréas	-	-	-
BIS..	M	67	Troubles respiratoires - Carcinome bronchique	-	+	3 j.
BAR...	M	66	Coma hypothermique	-	++	3 j.
HUE..	F	66	Coma stade III - Autolyse	-	+	8 j.

T A B L E A U . II . (Suite)

NOM	TRACHEO.	SIGNES	SULPIRIDE en mg/24 h X Nbre j.	CHIRURGIE	RESUL- TAT	AUTOPSIE
CAH.	-	-	1200 x 3	-	Décès 5 j.	Gastrite hémorrag. sans ulcé- ration
TRA.	4 j.	-	1200 x 14	-	Décès 14 j.	Ulcère aigu
DEL.	-	Meloena	800 x 14	-	Décès 16 j.	Pas de lé- sions G.D.
CAV.	-	-	1200 x 5	-	Sortie 6 j.	-
GAZ.	-	-	1200 x 4	-	Sortie 5 j.	-
LEV.	7 j.	-	1200 x 19	-	Sortie 19 j.	-
DUT.	qq. heures	-	800 x 10	-	Décès 11 j.	-
CAS.	-	-	600 x 4	-	Sortie 5 j.	-
BIS.	6 j.	Meloena, héma- témèse	1200 x 12	Pyloroplas- tie + suture Vagotonie	Décès 12 j.	-
BAR.	-	-	600 x 3	-	Décès 3 j.	-
HUE.	-	-	800 x 10	-	Décès 11 j.	-

TABLEAU III

NOM	SEXE	AGE	PATHOLOGIE	FACTEURS IATROGENES	CHOC	VENTILATION ARTIFICIELLE INTUBATION
SUB..	M	89	Coma stade II	-	-	7 j.
GAR..	F	60	Post-opératoire	Calciparine	-	12 j.
AUH..	M	37	Hémiplégie secon- daire à cathétérisme	Sintrom	-	13 j.
DAL..	M	57	Post-opératoire	-	+++	2 j.
VIL..	M	82	Coma hypercapnique	-	++	9 j.
FIU..	M	74	Méningite purulente	-	-	2 j.
FOU..	F	84	D.A.P.	-	-	4 j.
REC..	M	60	Insuffisance respira- toire aiguë Surinfection	-	-	4 j.
BAR..	M	70	Insuffisance respi- ratoire aiguë	-	-	-
WIL..	F	80	Poussée insuff. resp. - C.P.C.	-	++	6 j.
HEN..	F	45	Coma stade II - Autolyse	-	+	2 j.

T A B L E A U . III (Suite)

NOM	TRACHEO.	SIGNES	SULPIRIDE en mg/24 h. X Nbre j.	CHIRURGIE	RESUL- TAT	AUTOPSIE
SUB.	-	-	600 x 4	-	Décès 8 j.	-
GAR.	-	-	600 x 11	-	Sortie 13 j.	-
AUH.	13 j.	-	800 x 21	-	Sortie 31 j.	-
DAL.	1 j.	-	600 x 6	-	Décès 15 j.	Pas de lé- sions G.D.
VIL.	10 j.	-	600 x 20	-	Décès 20 j.	-
FIU.	-	-	800 x 5	-	Décès 5 j.	Ulcérations gastriques
FOU.	-	-	600 x 2	-	Décès 4 j.	Pas de lé- sions G.D.
RÉC.	-	-	800 x 5	-	Sortie 5 j.	-
BAR.	-	-	1200 x 2	-	Sortie 7 j.	-
WIL.	-	-	800 x 5	-	Décès 7 j.	Cerveau détruit Pas de lé- sions G.D.
HEN.	-	-	200 x 2	-	Sortie 6 j.	-

TABLEAU IV

NOM	SEXE	AGE	PATHOLOGIE	FACTEURS IATROGENES	CHOC	VENTILATION ARTIFICIELLE INTUBATION
VAQ..	F	60	Coma stade III - Autolyse	-	++	5 j.
GIR..	M	82	Post-opératoire (antrectomie) Néo. prostate	-	++	4 j.
MOR..	M	51	Poussée insuffi- sance respiratoire C.P.C.	Tromexane	-	10 j.
AST..	F	79	Détresse respiratoi- re - Anévrisme crosse aorte	-	-	4 j.
NIG..	F	87	Troubles conscience L.L.C.	-	-	4 j.

T A B L E A U IV (Suite)

NOM	TRACHEO.	SIGNES	SULPIRIDE en mg/24 h x Nbre de j.	CHIRURGIE	RESUL- TAT	AUTOPSIE
VAQ.	-	-	600 x 4	-	Sortie 9 j.	-
GIR.	-	Melœna + hématémèse	800 x 3	-	Décès 4 j.	Récidive de l'hémorra- gie diges- tive
MOR.	7 j.	-	800 x 17	-	Décès 25 j.	Pas de lé- sions G.D.
AST.	-	-	800 x 2	-	Décès	Pas de lé- sions G.D.
NIG.	-	Melœna	600 x 8	-	Sortie 9 j.	-

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - BADEIL O.S.- Ulcère gastro-intestinal et traumatisme fermé cérébro-crânien.-
Terapev. Ark. 1957, 4, 16-23.
- 2 - BEL A., TREPO C., NESMOZ J., DELORME Melle G.-
Sulpiride et réactions vaso-motrices gastriques expérimentales. Effet protecteur vis-à-vis des lésions provoquées par un histamino-libérateur.-
J. Méd. Lyon, 1970, 51, 799-806.
- 3 - BEL A. et coll.- Action des substances psychotropes sur certaines réactions vaso-motrices gastriques expérimentales. Fonctions diencephaliques et pathologie digestive.- Sem. Hôp. 1970, 46, 1-6 - Méd. Afr. Noire, 1971, 18, 123-128.
- 4 - BERNARD E., ISRAEL L., DARÇET P., VINCENT J.,
LAMBARD D.- 17 nouvelles observations d'hémorragies digestives au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë. - Lille Méd. 1966, 11, 140-145.
- 5 - BERNARD E., ISRAEL L., RENAULT P., DARÇET P.,
LÉGLAND P.- Les hémorragies digestives des insuffisances respiratoires aiguës. Description et discussion pathogénique.- B. & M. Soc. Méd.
Hôp. Paris, 1963, 114, 1313-1323.
- 6 - BERNARD E., ISRAEL L., RENAULT P., DARÇET P.,
LÉGLAND P.- 18 observations d'hémorragies digestives au cours des poussées aiguës d'insuffisance respiratoire. Discussion étio-pathogénique.- Journ. Franç. Méd. Chir. Thorax, 1964, 18, 189-193.

- 7 - BETZ H.- Anatomopathologie du système nerveux dans ses rapports avec les affections inflammatoires et nécrotiques gastro-duodéno-jéjunales.- Acta Gastro-enterologica Belgica, 1949, 12, 39-52.
- 8 - BIENAYME J., AICARDI J., FEVRE N.- Lésions ulcéraisons aiguës gastro-duodénales d'origine neurologique. Deux nouveaux cas traités avec succès chez l'enfant. - Mém. Acad. Chir. 1966, 92, 487-496.
- 9 - BISCHOF W.- Pulmonale und enterale kompeikretionen meck kirmschädigungen.- Acta Neuro-chirurgica, 1964, 12, 131-151.
- 10 - BLAKMORE W.S., WOLFSON Jr. S.K.- Respiratory insufficiency as a factor in post-operative gastro-intestinal bleeding.- J. Thoraci. Cardio-vascul. Surg. 1962, 44, 494-502.
- 11 - BLANQUET P., CROIZET M., MOURAT A.M., LATAPIE J.C.- Quelques données récentes sur l'hypothalamus antérieur.- Gaz. Méd. Fr. 1968, 75, 1237-1252.
- 12 - BODI T., KAZAL L.A.- Some aspects of the pathophysiology and the multiple contributing factors in hemorrhage from the upper gastro-intestinal tract.- American J. of Gastro-enterology, 1965, 44, 202-231.
- 13 - BONFILS S., ROSSI G., LIEFOOGHE G., LAMBLING A.- "Ulcère" expérimental de contrainte du rat blanc. I- Méthodes. Fréquence des lésions. Modifications par certains procédés techniques et pharmacodynamiques.- Rev. Franç. et Clin. Biol. 1959, 4, 146-150.
- 14 - BONFILS S., RICHIR C., POTET F., LIEFOOGHE G., LAMBLING A.- "Ulcère expérimental de contrainte

du rat blanc. II- Anatomo-pathologie des lésions gastriques de différentes lésions viscérales. Evolution des ulcérations après cessation de la contrainte.- Rev. Franç. et Clin. Biol. 1959, 4, 888-894.

- 15 -BOURGEOIS P., ROGE J., GARAIR J.P., MARTIN E.,
RUISSARD Mme de - Les hémorragies digestives
au cours de la réanimation respiratoire.- Sem.
Hôp. Paris, 1964, 40, 2931-2942.

- 16- BRIHAYE J., KIEKENS R., VAN DER VOORT G.- Les
ulcérations digestives dans les états de stress.-
Rapport au XXème Congrès de l'Association Belge
de Chirurgie - Acta Chir. Belge 1966, Suppl. 1,
7, 166.

- 17- BRODIE D.A.- Production of gastric hemorrhages
in the rats by multiple stresses.- Proc. Soc.
Exp. Biol. 1963, 11, 998-1001.

- 18 - BRODIE D.A., LOTTI U.J., BAUER B.G.- Drugs effects
on gastric secretion and stress gastric hemor-
rhage in the rat.- Am. J. Dig. Dis. 1970, 15,
111-120.

- 19 - BROWNE J.S.L., VINEBERG A.- The interdependance
of gastric secretion and the CO2 content of the
blood.- J. Physiol, Londres, 1932, 75, 358-365.

- 20 - CHARLEUX H., MOLIMART R., LOBRY P., LEVILLAIN R.-
Rôle du système nerveux dans la pathologie des
ulcérations gastriques hémorragiques.- Presse
Méd., 1962, 70, 73-76.

- 21 - CHICHE P., BERKMAN M., FAVRE M., GOUIN B., TABET
J.- Nécrose hémorragique du tractus digestif et
insuffisance cardiaque.- Sem. Hôp. Paris, 1969,
45, 1949-1957.

- 22 - CHOUBRAC P., CORNU J., VEDEL J.- L'hémorragie digestive des détresses respiratoires.- Concours Médical, 1970, 92, 7357-7366.
- 23 - CORNET A., GRIVAUX M.- Recherches physio-pathologiques sur le Sulpiride en gastro-entérologie.- Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1968, 119, 753-760.
- 24 - CORRIGAN J.J., RAY W.L., MAY N.- Changes in the blood coagulation system, associated with septicemia.- New-England J. Med., 1968, 279, 851.
- 25 - CUSHING H.- Peptic ulcers and the interbrain.- Surg., Gynec. and Obst., 1932, 55, 1-34.
- 26 - DALGAARD J.B.- Peptic ulceration complicated by cerebral operations. A post-mortem study of 23 cases.- Acta Neuro-chirurgica, 1959, 7, 1.
- 27 - DOUGLASS H.D., LE VEEN H.H.- Stress ulcers.- Arch. Surg. 1970, 100, 178-190.
- 28 - DRAGSTEDT L.R.- The role of the nervous system in the pethogenesis of duodenal ulcer.- Surgery, 1953, 34, 902-903.
- 29 - DRAGSTEDT L.R., RAGINS H., DRAGSTEDT L.R. II, EVANS J.O.- Stress and duodenal ulcer.- Ann. Surg. 1956, 144, 450-463.
- 30 - DUREUX J.B., KIFFER B.- Le Sulpiride en réanimation neuro-respiratoire et en médecine interne. Prévention de l'ulcère corticothérapique.- Sem. des Hôp. 1970, 46, 30-33 - C. R. in J.A.M.A., 1970, 213, 1076.
- 31 - ELLISON L.T., ELLISON R.G., CARTER C.H., DANIELL D. Jr., MOORE V.A. Jr.- The role of hypercapnia

- and hypoxia in the etiology of peptic ulceration in patients with chronic obstructive pulmonary emphysema.- Am. Res. Resp. Dis. 1964, 89, 909-916.
- 32 - GRENIER G., DUMONCHEL A., BISSON A., DEBESSE B.-
Le traitement chirurgical des hémorragies, des ulcérations et des ulcères aigus gastro-duodénaux (A propos de 14 cas).- Ann. Chir. 1972, 26 (15-16, 17-18), 915.
- 33 - GRIVAUX M., ALEXANDRE J., SOULIE J., DIALLO A., PERLES Ch., CHEVALLEY J.- Les ulcères aigus gastro-duodénaux en réanimation médicale ; 11 réf.- Ann. Méd. Int., 1972, 123 (4), 403-408.
- 34 - GRIVAUX M., SOULIE J., DIALLO A., PERLES Ch., CHEVALLEY J. - Les ulcères gastro-duodénaux aigus en réanimation médicale. - Ann. Chir., 1972, 26, 902-907.
- 35.- GUERRIN F., BOULANGER P., MANDAI K., ROBIN H.-
Retentissement de la ventilation pulmonaire sur le pH intra-gastrique du rat.- J. Physiol. Paris, 1967, 59, 423-424.
- 36 - GUERRIN F., LATREILLE J.P., MANDAI K., ROBIN H.-
Retentissement de l'hypoxie hypercapnie sur le pH intestinal du rat.- C. R. Soc. Biol. 1967, 161, 2207-2209.
- 37 - GUERRIN F., REICHART E., CLAY A., DUPONT A., SADOUL P.- Lésions gastriques secondaires à une hypercapnie de 24 à 48 heures chez le rat blanc.- Bull. Phys. Path. Resp., 1968, 4, 567-586.
- 38 - HILLEMAND B.- Manifestations digestives au cours des atteintes du S. N. C.- Thèse Médecine, Paris, 1955.

- 39 - ISHIHARA K., NAGAMACHI Y.- Effect of dogmatil (Sulpiride) which restrains the growth of cinchophen ulcer.- Ve Congress Ther. Res. New-Drugs, 1968, Vol. Rapp., 139-142.
- 40 - JUSTIN-BESANCON L., GRIVAUX M., LAVILLE C.- Tronc cérébral et physio-pathologie digestive. Recherches cliniques et biologiques.- Arch. Mal. App. Dig., 1964, 53, 1273-1286.
- 41 - KANAYA H. et coll.- Motricité gastrique et débit sanguin au niveau de l'estomac dans les troubles cérébraux aigus.- Ve Symp. Sor. Recherche chimiothér. Nvelles, Tokio, 1-12-1968, Vol. Rapp., 146-153.
- 42 - LA BARRE J. - A propos des propriétés anti-ulcéreuses gastriques et excito-motrices du Sulpiride.- Path., Biol., 1969, 17, 793-798.
- 43 - LAGACHE G., PROYE Ch., CHEVERT J.- Les ulcères aigus post-opératoires en chirurgie générale.- Lille Méd., 1970, 15, 1132-1139.
- 44 - LAMBERT R.- Pathologie gastrique et stress aigu.- Agressologie, 1963, 4, 621.
- 45 - LARENG L., CATHALA B.- Muqueuse digestive et états de détresse. Efficacité d'un traitement protecteur par le Sulpiride.- Sem. Hôp., 1970, 46, 34-40. - C.R. in J.A.M.A., 1970, 213, 1076.
- 46 - LAVILLE C., NARGARIT J.- Sur les effets neurologiques antraux du sulpiride.- Path., Biol., 1969, 17, 71-75.
- 47 - LECUIRE J. et coll.- Traitement par le Sulpiride des hémorragies digestives observées en milieu neuro-chirurgical.- Neuro-chir. 1970, 16, 614-618.

- 48 - LEVRAT M., PASQUIER J., LAMBERT R.- Les ulcères gastro-duodénaux aigus du stress.- Lyon Chir., 1964, 60, 212-223.
- 49 - LEVRAT M., PASQUIER J., MARTIN F., TRUCHOT R.- Les ulcères médicamenteux de la grande courbure.- Arch. Mal. App. Dig., 1965, 54, 305-321 et 539-540.
- 50 - LOSCALZO B., DI MEZZA F.- L'importanza del fattore "neurogeno" nella genesi dell'ulcera gastrica alla shay.- Minerva Med. 1966, 57, 3028-3032.
- 51 - MARTIN M.S., LAMBERT R., MARTIN F.- La relation hypothalamo-gastrique.- Path. Biol., 1968, 16, 1099-1113.
- 52 - MATSUD T., SEKI A.- Effects of Sulpiride on the gastric secretion caused by gastrin and on experimental ulcer.- Japan Symp. Ther. New Drugs Tokyo, 1968.
- 53 - MOULLE P.- Les ulcérations digestives dans les états de stress.- Presse Méd., 1967, 75, 1523-1525.
- 54 - MOUTIER F., CORNET A., LOIRY E.- Ulcères gastro-duodénaux et colites ulcéreuses par choc émotionnel.- Presse Méd., 1956, 64, 585-587.
- 55 - NEMETH E., THASZ M., FUSY J.F.- Sur l'ulcère aigu post-opératoire avec issue fatale.- Art. Hétil. 1968, 109, 2042-2044.
- 56 - NEWMAN J.F., SILBERGLEIT A., THAL A.P.- Stimulation of gastric secretion by hypercapnia.- Surgery, 1965, 57, 285-290.

- 57 - PARIS J.C. et coll.- "Ulcères aigus".- Physiopathologie et prophylaxie. - Lille Médical, 1970, n° 8.
- 58 - PATEL J.-Cl. - Hémorragies digestives survenant au cours de la réanimation respiratoire.- Bordeaux Chir., 1935, 9, 187-195.
- 59 - PIHL B.G., POHL A.L., DICKENS R.A., GLOTZER D.J.- Effect of chronic hypercapnia on gastric secretion in the dog.- Ann. Surg. 1967, 165, 254-266.
- 60 - RAPIN M., GROBUI S., KERNBAUM S.- Les hémorragies digestives d'origine gastro-duodénale en réanimation.- En Réanimation et Médecine d'urgence - Expansion, éd., Paris, 1970, 37-54.
- 61 - RAPIN M., GROBUI S., KERNBAUM S., GOULON M.- Les hémorragies digestives au cours des états d'insuffisance circulatoire aiguë.- Ann. Méd. Int., 1970, 121, 673-679.
- 62 - RIVILIS J.- The effect of urea on gastric and secretion.- Arch. Sur. 1909, 98, 209-214.
- 63 - SADOUL P.- L'association insuffisance respiratoire aiguë - ulcère gastro-duodéal hémorragique.- Rev. Méd. Nancy, 1961, 86, 960.
- 64 - SADOUL P., LARCAN A., STREIFF F., PICARD J.M., SAUNIER C., JANIN C.- L'association insuffisance respiratoire aiguë - ulcère gastro-duodéal hémorragique. Considérations pratiques et théoriques.- Rev. Méd. Nancy, 1961, 86, 960-967.
- 65 - SELYE H.- Physiology and exposure to stress.- Montreal Acta Inc., 1960.

- 66 - SING G.D., SHARMA J.N., KAR K.- Pathogenesis of gastric ulceration produced under stress.- J. Path., Bact., 1967, 94, 375-380.
- 67 - VON EULER U.S.- Effet du stress sur la sécrétion des catécholamines.- Gazz. Sanitaria, 1969, 18, 3-8.
- 68 - WENSE G., KREUZER W.- Stress ulcers.- Bull. Soc. Int. Chir., 1968, 6, 513-520.
- 69 - WRIGHT A.R.- Stress ulcers.- Arch. Surg., 1965, 91, 122-125.
-

